

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-159608

(43)Date of publication of application : 13.06.2000

(51)Int.CI.

A01N 43/40
A01N 43/42
A01N 43/78
A61K 7/22
A61K 31/00
A61K 31/425
A61K 31/44
A61K 31/47
// C07D213/30
C07D213/70
C07D213/79
C07D213/80
C07D215/22
C07D215/36
C07D215/50
C07D217/24
C07D217/26
C07D277/24
C07D277/30

(21)Application number : 10-340105

(71)Applicant : OTSUKA CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 30.11.1998

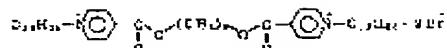
(72)Inventor : KOMA HIROKI
YABUHARA TADAO

(54) ANTIMICROBIAL COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an antimicrobial composition having an excellent antimicrobial property, exhibiting a strong antimicrobial activity even in a low pH region, extremely effective against not only bacteria but also fungi, not deactivated by proteins and useful for treating industrial water, etc., by adding a specific ammonium salt compound as an active ingredient.

SOLUTION: This antimicrobial composition contains a quaternary ammonium salt compound of the formula: [R₂-(A)_n-Y+-R₃]2.2X- (X- is an anion; Y is pyridyl capable of containing a substituent except R₃ or the like; A is a 1-4C alkylene capable of containing an amino group; (n) is 0 or 1; R₁ is a 2-18C alkylene or the like; R₂ is OCO or the like; R₃ is a 6-18C alkyl placed at the N of the group Y) (for example, a compound of formula I) as an active ingredient. The active ingredient is obtained, for example, through the reaction of a compound of formula II with a compound of the formula: R₁(OH)₂. When the antimicrobial composition is used as an antimicrobial agent for industrial water, the concentration of the active ingredient in the water system is preferably controlled to about 1-1,000 ppm.



J

SEARCHED

COPY

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

examiner's decision of rejection or application
converted registration]

- [Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- (19) 【発行国】日本国特許庁 (JP)
- (12) 【公報種別】公開特許公報 (A)
- (11) 【公開番号】特開2000-159608 (P2000-159608A)
- (43) 【公開日】平成12年6月13日 (2000. 6. 13)
- (54) 【発明の名称】抗菌性組成物
- (51) 【国際特許分類第7版】

A01N 43/40 101

43/42 101

102

43/78

A61K 7/22

31/00 631

31/425 601

31/44 608

31/47

601

604

// C07D213/30

213/70

213/79

213/80

215/22

215/36

215/50

217/24

217/26

277/24

277/30

【F I】

A01N 43/40 101 M

43/42 101

102

43/78 B

A61K 7/22

31/00 631 C

31/425 601

31/44 608

31/47

601

604

C07D213/30

213/70

213/79

213/80

215/22
215/36
215/50
217/24
217/26
277/24
277/30

【審査請求】未請求

【請求項の数】 2

【出願形態】 O L

【全頁数】 2 7

(21) 【出願番号】特願平10-340105

(22) 【出願日】平成10年11月30日(1998.11.30)

(71) 【出願人】

【識別番号】000206901

【氏名又は名称】大塚化学株式会社

【住所又は居所】大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号

(72) 【発明者】

【氏名】高麗 寛紀

【住所又は居所】徳島県徳島市川内町富吉230-2

(72) 【発明者】

【氏名】薮原 忠男

【住所又は居所】徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化学株式会社徳島研究所内

(74) 【代理人】

【識別番号】100081536

【弁理士】

【氏名又は名称】田村 厳

【テーマコード(参考)】

4C031

4C033

4C034

4C055

4C083

4C086

4H011

【Fターム(参考)】

4C031 EA15 EA17 EA18 HA01

4C033 AD03 AD06 AD08

4C034 AM01 AM06 AN10

4C055 AA04 AA12 BA01 BA47 BB02 BB10 CA01 CA17 CA32 CA42 CA43 CB02 DA01 DA43 DA47 DA57 DB02 DB10 EA01

4C083 AB322 AB372 AC122 AC432 AC851 AC852 AC862 AD282 CC41 DD22 EE31

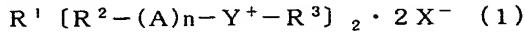
4C086 AA01 AA02 BC17 BC28 BC30 BC82 MA01 MA02 MA03 MA04 NA14 ZA67 ZA90 ZB35

4H011 AA02 AA03 DA13 DA17 DD01 DD07 DE15 DE17

(57) 【要約】

【課題】 優れた抗菌性を有し、低pH領域でも強い殺菌力を示し、細菌だけでなくカビ類にも極めて有効であり、蛋白質によって失活することなく、ある程度の期間が経れば自然に分解して、環境汚染を引き起こすことのない抗菌性組成物を提供する。

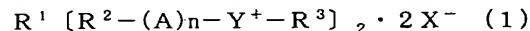
【解決手段】 式(1)で表される第4級アンモニウム塩化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する抗菌性組成物。



[式中、Xは陰イオンを示す。YはそれぞれR³以外に置換基を有することのあるピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を示す。Aはアミノ基を有しても良い炭素数1～4のアルキレン基、nは0又は1を示す。R¹は炭素数2～18のアルキレン基又はアルケニレン基を示す。R²は-OOC-、-COO-又は-S-を示す。R³はYの窒素原子に置換しており、炭素数6～18のアルキル基を示す。]

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)で表される第4級アンモニウム塩化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する抗菌性組成物。



[式中、Xは陰イオンを示す。YはそれぞれR³以外に置換基を有することのあるピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を示す。Aはアミノ基を有しても良い炭素数1～4のアルキレン基、nは0又は1を示す。R¹は炭素数2～18のアルキレン基又はアルケニレン基を示す。R²は-OOC-、-COO-又は-S-を示す。R³はYの窒素原子に置換しており、炭素数6～18のアルキル基を示す。]

【請求項2】 R³が炭素数8～14のアルキル基である請求項1に記載の抗菌性組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、抗菌性組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、ベンザルコニウムクロライド〔商品名：オスバン、ナカライトスク（株）製〕、ドデシルピリジニウムアイオダイド等の第4級アンモニウム塩化合物は、優れた抗菌活性を有し、例えば、医療分野や家庭内における消毒剤等として広く使用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、従来の第4級アンモニウム塩化合物は、中性から弱アルカリ性

域ではその抗菌性能を充分に発揮し、細菌には有効であるものの、低pH領域では充分な殺菌力を示さないので、カビ類に対しては充分な効力を示さないという欠点がある。また、蛋白質等が存在すると、その抗菌性能が失われるという欠点がある。更に、蛋白質等が存在しない場合には、使用後もそのままの形で残留し、環境汚染を引き起こす恐れがある。

【0004】 このような欠点を解消する第4級アンモニウム塩化合物として、例えば、重合性二重結合を有するモノマーに第4級アンモニウム塩を結合させ、このモノマーを重合してなる抗菌性ポリマー（例えば、特公平7-116258号公報や特許第2657509号等）、その分子内に2個のピリジン環を有するビス第4級アンモニウム塩化合物（特開平10-95773号公報）等が提案されている。しかしながら、これらの第4級アンモニウム塩化合物も、従来のものよりは改善されているものの、依然として、蛋白質による失活、使用後の残留性等の問題を有している。

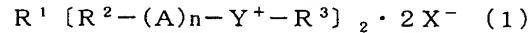
【0005】 更に第4級アンモニウム塩化合物以外の殺菌剤や殺カビ剤としては、例えば、1,6-ジ(N-p-クロロフェニルビグアナイト)ヘキサンジグルコネート〔商品名：ヒビテン、和光純薬工業（株）〕、2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール、2-プロモ-2-ニトロ-1,3-プロパンジオール（一般名：ブロノポール）、酸化銅（I）等が知られている。しかしながら、これらの殺菌剤や殺カビ剤は抗菌性能が不十分であり、抗菌スペクトルが狭いという欠点を有している。

【0006】 本発明の課題は優れた抗菌性を有し、低pH領域でも強い殺菌力を示し、細菌だけでなくカビ類に

も極めて有効であり、蛋白質によって失活することのない抗菌性組成物を提供することにある。また本発明の課題は安全性に優れ、また、ある程度の期間が経れば自然に分解して、環境汚染を引き起こすことのない抗菌性組成物を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、式(1)で表される第4級アンモニウム塩化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する抗菌性組成物に係る。



[式中、Xは陰イオンを示す。YはそれぞれR³以外に置換基を有することのあるピリジル基、キノリル基、イソキノリル基又はチアゾリル基を示す。Aはアミノ基を有しても良い炭素数1～4のアルキレン基、nは0又は1を示す。R¹は炭素数2～18のアルキレン基又はアルケニレン基を示す。R²は-OOC-、-COO-又は-S-を示す。R³はYの窒素原子に置換しており、炭素数6～18のアルキル基を示す。]

【0008】上記式(1)において、Xで示される陰イオンとしては特に制限されず、例えば、Br⁻、Cl⁻等のハロゲン原子イオン、NO₃⁻、CH₃COO⁻、PO₄³⁻、SO₄²⁻等を挙げることができる。

【0009】Yの置換基としては、例えば炭素数1～6の低級アルキル基、ヒドロキシル基等を例示できる。

【0010】R¹で示される炭素数2～18のアルキレン基としては、例えば、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、デシレン、ドデシレン、テトラデシレン、ヘキサデシレン、オクタデシレン等を挙げることができる。R¹で示される炭素数2～18のアルケニレン基としては、例えば、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ペプテニレン、オクテニレン、デセニレン、ドデセニレン、テトラデセニレン、ヘキサデセニレン、オクタデセニレン等を挙げることができる。

【0011】R³で示される炭素数6～18のアルキル基としては、例えば、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル等の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を挙げができる。これらの中でも、炭素数8～14のものが好ましい。

【0012】上記式(1)で表される本発明の第4級アンモニウム化合物(以下単に「化合物(1)」といふ)は、優れた抗菌性を有する。即ち、殺菌力が非常に大き

いことに加え、低pH領域でも強い殺菌力を示し、細菌だけでなくカビ類にも極めて有効であり、蛋白質によつて失活することもない。安全性にも優れている。また、ある程度の期間が経れば自然に分解するので、環境汚染を引き起こすこともない。本発明の化合物(1)の中、R³で示されるアルキレン基又はアルケニレン基の炭素数が8～14のものが、より優れた殺菌効果を有し、好ましい。本発明の化合物(1)は、アルキレン鎖又はアルケニレン鎖の両端に、エステル結合(-OOC-)若しくは-COO-)又は-S-結合を介して第4級含窒素複素環基が結合している点で、従来の第4級アンモニウム塩化合物とは異なった新規化合物である。

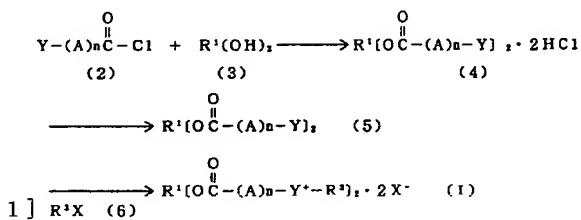
【0013】本発明の抗菌性組成物は、従来の抗菌性組成物や殺菌剤の実質的に全ての用途に適用でき、具体的には、例えば、上水、冷却水、プール水等の精製や工業用水処理に用いたり、紙、パルプ、インク、各種燃料、水中構造物(漁網、船底等)用の防汚剤又は塗料、木材、金属又はセラミックス用塗料や接着剤、シーラント、潤滑剤、石鹼、化粧品類、洗剤、食品包装材、農業用資材等に添加したり、家庭用又は医療用の殺菌剤又は消毒剤として用いたり、皮革製品や繊維製品の抗菌加工に用いたりすることができる。

【0014】

【発明の実施の形態】本発明の抗菌性組成物の有効成分である、化合物(1)のうち、R²が-OOC-である化合物(I)は、例えば、下記反応式1に従って製造できる。

【0015】

【化1】[反応式]



[式中、X、Y、A、R¹及びR³は上記に同じ。]

【0016】本反応では、まず、酸ハライド(2)とジオール(3)とを反応させ、化合物(4)を製造する。酸ハライド(2)としては、例えば、ピコリン酸、ニコチン酸、2-クロロニコチン酸、イソニコチン酸、2-ピリジン酢酸、2-キノリンカルボン酸、3-キノリンカルボン酸、4-キノリンカルボン酸、8-キノリンカルボン酸、2-メチル-4-キノリンカルボン酸、4-

メチル-2-キノリンカルボン酸、2-メチル-3-キノリンカルボン酸、2-フェニル-4-キノリンカルボン酸、2-メチル-3-フェノキシ-4-キノリンカルボン酸、1-イソキノリンカルボン酸、2-チアゾールカルボン酸、4-メチル-2-チアゾールカルボン酸、4-チアゾールカルボン酸、3-(2-チアゾリル)-DL-アラニン、これらの誘導体等の複素環基含有カルボン酸に、常法に従って酸ハライド化剤を反応させることにより得られる化合物等を挙げることができる。前記複素環基含有カルボン酸の中でも、ニコチン酸、イソニコチン酸、4-キノリンカルボン酸、1-イソキノリンカルボン酸、3-(2-チアゾリル)-DL-アラニン等が好ましく、3-(2-チアゾリル)-DL-アラニンが特に好ましい。酸ハライド化剤としては公知のものを使用でき、例えば、塩化ホスホリル、塩化チオニル、五塩化リン、三塩化リン等を挙げることができる。また、ジオール(3)としては、例えば、1,2-エタンジオール、1,3-ブロパンジオール、1,4-ブタンジオール、1,5-ベンタンジオール、1,6-ヘキサンジオール、1,7-ヘプタンジオール、1,8-オクタンジオール、1,9-ノナンジオール、1,10-デカンジオール、2-ブテン-1,4-ジオール、3-ヘキセン-2,5-ジオール、及びこれらの誘導体等を挙げることができる。これらの中でも、1,4-ブタンジオール、1,5-ベンタンジオール、1,6-ヘキサンジオール、1,7-ヘプタンジオール等が好ましく、1,6-ヘキサンジオールが特に好ましい。酸ハライド(2)とジオール(3)との使用割合は特に制限されないが、通常ジオール(3)1モルに対して酸ハライド(2)を2~4モル程度、好ましくは2.1~2.5モル程度使用すればよい。本反応は、好ましくは有機溶媒中にて、通常40~100℃程度の温度下に行われ、1~10時間程度で終了する。この様にして得られる化合物(4)は、再結晶等の通常の方法に従って、反応混合物中から単離精製できるが、単離せずに次の工程に使用することもできる。

【0017】次いで、化合物(4)を中和することにより、化合物(5)を製造する。中和反応は公知の方法に従って行うことができる。例えば、化合物(4)の水溶液にアルカリ剤又はその水溶液を添加すればよい。アルカリ剤としては公知のものを使用でき、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を挙げることができる。アルカリ剤は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。これらの中でも、0.01~0.1規定の水酸化ナトリウム水溶液が好

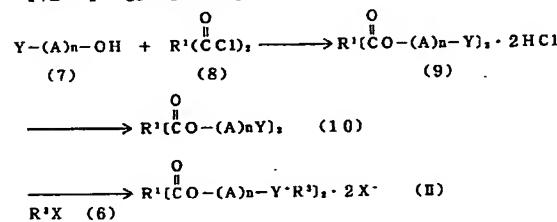
適である。アルカリ剤は、化合物(4)の全量を中和し得る程度とすればよい。得られる化合物(5)は、有機溶媒による抽出、乾燥、濃縮等の通常の方法に従って、反応混合物中から単離精製する。

【0018】更に、化合物(5)と化合物(6)とを反応させることにより、第4級アンモニウム塩化合物(I)を得ることができる。化合物(6)としては、例えば、臭化n-ヘキシル、臭化n-ヘプチル、臭化n-オクチル、臭化s-c-c-オクチル、臭化デシル、臭化ドデシル、臭化n-テトラデシル、臭化ヘキサデシル、臭化オクタデシル、塩化n-オクチル、塩化n-デシル、塩化n-ウンデシル、塩化ヘキサデシル、塩化n-オクタデシル、沃化n-オクチル等を挙げることができる。これらの中でも、臭化オクチル、臭化デシル、臭化ドデシル、臭化n-テトラデシルが好ましく、臭化デシル、臭化ドデシルが特に好ましい。化合物(5)と化合物(6)との使用割合は特に制限されず、広い範囲から適宜選択できるが、通常化合物(5)1モルに対して化合物(6)を2.0~4.0モル程度、好ましくは2.5~3.0モル程度使用すればよい。本反応は、好ましくは有機溶媒中にて、50~100℃程度の温度下に行われ、10~40時間程度で終了する。得られる第4級アンモニウム塩化合物(I)は、再結晶等の通常の方法に従つて、反応混合物中から単離精製できる。

【0019】また、本発明の化合物(1)のうち、R²が-COO-である化合物(II)は、例えば、下記反応式2に従って製造できる。

【0020】

【化2】 [反応式2]



[式中、X、Y、A、R¹及びR³は上記に同じ。]

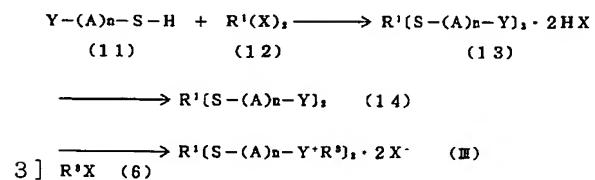
【0021】化合物(7)と酸ジハライド(8)との反応は、上記反応式1における酸ハライド(2)とジオール(3)との反応と同様に実施できる。化合物(7)としては、例えば、2-ヒドロキシピリジン、3-ヒドロキシピリジン、4-ヒドロキシピリジン、6-ヒドロキシ-2-アミノピリジン、3-ヒドロキシ-2-メチルピリジン、2-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン、4-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン、2-ピリジンメ

タノール、3-ピリジンメタノール、4-ピリジンメタノール、3-ピリジンプロパノール、2-ヒドロキシキノリン、4-ヒドロキシキノリン、8-ヒドロキシキノリン、4-メチル-2-ヒドロキシキノリン、2-メチル-4-ヒドロキシキノリン、6-メチル-8-アミノ-5-ヒドロキシキノリン、1-ヒドロキシイソキノリン、2-ヒドロキシチアゾール、2-ヒドロキシ-4-メチルチアゾール、2-アミノ-4-ヒドロキシチアゾール、4-メチル-5-チアゾールエタノール等を挙げることができる。これらの中でも、3-ヒドロキシピリジン、4-ヒドロキシピリジン、4-ヒドロキシキノリン、3-ピリジンプロパノール、1-ヒドロキシイソキノリン、4-メチル-5-チアゾールエタノール等が好ましく、3-ピリジンプロパノール、1-ヒドロキシイソキノリン、4-ヒドロキシキノリン、4-メチル-5-チアゾールエタノール等が特に好ましい。酸ジハライド(8)としては、例えば、1,2-エタンジカルボン酸、1,3-プロパンジカルボン酸、1,4-ブタンジカルボン酸、1,5-ペンタンジカルボン酸、1,6-ヘキサンジカルボン酸、1,7-ヘプタンジカルボン酸、1,8-オクタンジカルボン酸、1,9-ノナンジカルボン酸、1,10-デカンジカルボン酸、マレイン酸、スマール酸、シトラコン酸、メサコン酸、グルタコン酸、ムコン酸、これらの誘導体等のカルボン酸類と酸ハライド化剤とを常法に従って反応させて得られる酸ジハライドを挙げることができる。酸ハライド化剤としては、上記で例示のものを使用できる。

【0022】得られる化合物(9)は中和反応に供され、化合物(10)が製造される。この中和反応は、上記反応式1における化合物(4)の中和反応と同様にして実施できる。化合物(10)と化合物(6)との反応も、上記反応式1における化合物(5)と化合物(6)との反応と同様に実施でき、第4級アンモニウム塩化合物(II)が得られる。更に、本発明の化合物(1)のうち、R²が-S-である化合物(III)は、例えば、下記反応式3に従って製造できる。

【0023】

【化3】[反応式]



[式中、X、Y、A、R¹及びR²は上記に同じ。]

【0024】まず、化合物(11)と化合物(12)との反応により、化合物(13)が製造される。化合物(11)としては、例えば、2-メルカプトピリジン、3-ヒドロキシ-2-メルカプトピリジン、4-メルカプトピリジン、2-メルカプト-5-メチルピリジン、2-キノリンチオール、2-メルカプトチアゾリン等を挙げることができる。これらの中でも、2-メルカプトピリジン、3-ヒドロキシ-2-メルカプトピリジン、4-メルカプトピリジン、2-キノリンチオール等が好ましい。化合物(12)としては、例えば、1,2-ジクロルエタン、1,2-ジプロモエタン、1,2-ジヨードエタン、1,3-ジクロロプロパン、1,3-ジプロモプロパン、1,3-ジヨードプロパン、1,4-ジクロロブタン、1,4-ジプロモブタン、1,5-ジクロロベンタン、1,5-ジプロモベンタン、1,6-ジクロロヘキサン、1,7-ジプロモヘプタン、1,8-ジプロモオクタン、1,10-ジプロモデカン、1,18-ジクロロオクタデカン、1,6-ジプロモヘキサン、1,8-ジヨードオクテン等を挙げることができる。これらの中でも、1,4-ジクロロブタン、1,4-ジプロモブタン、1,5-ジプロモベンタン、1,6-ジクロロヘキサン、1,7-ジプロモヘプタン、1,8-ジプロモオクタン等が好ましく、1,5-ジクロロベンタン、1,5-ジプロモベンタン、1,7-ジプロモヘプタン等が特に好ましい。化合物(11)と化合物(12)との使用割合は特に制限されず、広い範囲から適宜選択できるが、通常化合物

(12) 1モルに対して化合物(11)を2.0~4.0モル程度、好ましくは2.1~2.5モル程度使用するのが好ましい。本反応は、好ましくは有機溶媒中にて、60~110℃程度の温度下に行われ、10~48時間程度で終了する。得られる化合物(13)は、再結晶等の通常の方法に従って、反応混合物中から単離精製する。

【0025】次いで、化合物(13)を中和することにより、化合物(14)が製造される。化合物(13)の中和は、基本的には、上記反応式1と同様に実施できるが、好ましいアルカリ剤の水溶液としては、0.5~2.0規定程度の水酸化ナトリウム水溶液を挙げることができる。

【0026】更に、化合物(14)と化合物(6)とを反応させることにより、第4級アンモニウム塩化合物(III)が得られる。化合物(14)と化合物(6)との使用割合は特に制限されず、広い範囲から適宜選択できるが、化合物(14)1モルに対して化合物(6)を

通常1.0～3.0モル程度、好ましくは1.1～1.5モル程度使用すればよい。本反応は、好ましくは有機溶媒中にて、50～100℃程度の温度下に行われ、20～70時間程度で終了する。本反応は、好ましくは加圧下に実施され、その際の圧力は10hPa～2MPa程度とすればよい。得られる第4級アンモニウム塩化合物(III)は、再結晶等の通常の方法に従って、反応混合物中から単離精製できる。

【0027】本発明の抗菌性組成物は、上記で得られる第4級アンモニウム塩化合物(1)の1種又は2種以上を有効成分として含有する。本発明においては、化合物(1)の粉末をそのまま本発明の抗菌性組成物として用いることができる。また、化合物(1)の粉末を顆粒化して用いてもよい。更に、化合物(1)を水又は適当な有機溶媒に溶解させて、溶液の形態としてもよい。

【0028】本発明の抗菌性組成物は、例えば、下記に示す様な各種の用途に適用することができる。

【0029】イ. 繊維製品の抗菌処理本発明の抗菌性組成物は、例えば、繊維製品に吸着又は担持させることができる。繊維製品としては、例えば、木綿、麻等の植物繊維、羊毛、羽毛、絹等の動物繊維、レーヨン等の再生繊維、アセテート人絹、酸化スフ等の半合成繊維、ポリアミド、ポリエステル、ポリアクリロニトリル等の合成繊維、アスペスト等の鉱物繊維、金属繊維、ガラス繊維等の無機繊維、セルロース系繊維等から選ばれる1種又は2種以上で構成される繊維製品を挙げることができる。この様な繊維製品の具体例としては、各種衣料品、紙製品(ティッシュペーパー、ウェットティッシュ、キッチンタオル、吸い取り紙、紙おむつ、生理用品など)、家庭用又は医療用繊維製品(シーツ、枕カバー、カーテン、エプロン、マスク、白衣など)等を挙げることができる。

【0030】繊維製品に本発明組成物を吸着又は担持させるには、溶液形態の本発明組成物で繊維製品を処理すればよい。溶液形態の本発明組成物を調製するための溶媒としては、化合物(1)を溶解し得るものであれば特に制限されず、例えば、水、メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、メチレンジクロライド、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸エチル、アセトン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等を挙げることができる。これらの中でも、水、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール等が好ましく、更に揮発性、安全性、使い易さ等を一層重視す

水、エタノール、イソブロパノールが特に好ましい。溶媒は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。該溶液中の化合物(1)の濃度は特に制限されず、繊維製品を構成する繊維の種類や量、繊維製品の用途、処理方法等の種々の条件に応じて広い範囲から適宜選択できるが、通常0.01～2.0重量%程度、好ましくは0.1～1.0重量%程度とすればよい。溶液形態の本発明組成物による繊維製品の処理方法としては、例えば、浸漬法、吸尽法、スプレー法等を挙げができる。より具体的には、吸尽法に例をとれば、本発明組成物の溶液に繊維製品を浸して軽く絞るという操作を2度又はそれ以上繰り返した後、一昼夜減圧乾燥し、溶媒を留去すればよい。処理後の繊維製品には、その1g当たり、化合物(1)が0.1～100mg程度、好ましくは1～50mg程度含まれているようにすればよい。減圧乾燥は公知の方法に従って実施でき、例えば、740～759mmHg程度、好ましくは750～755mmHg程度の減圧下及び0～100℃程度、好ましくは20～60℃程度の温度下に行われ、1～100時間程度、好ましくは3～50時間程度で終了する。

【0031】繊維製品に本発明組成物を吸着又は担持させるに際しては、本発明組成物の好ましい特性を損なわない範囲で、他の繊維製品用抗菌剤を併用することができる。該繊維製品用抗菌剤としては公知のものを使用でき、例えば、3-(トリメトキシリル)プロピルジメチルオクタデシルアンモニウムクロライド、 α -ブロモシンナムアルデヒド、5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール、2-(4-チアゾリル)ベンズイミダゾール、2-(3,5-ジメチルピラゾリル)-4-ヒドロキシ-6-フェニルピリミジン等を挙げができる。これらの中でも、3-(トリメトキシリル)プロピルジメチルオクタデシルアンモニウムクロライド、5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール、2-(3,5-ジメチルピラゾリル)-4-ヒドロキシ-6-フェニルピリミジン等が好ましい。該繊維製品用抗菌剤は1種又は2種以上を使用できる。

【0032】ロ. 手指消毒剤溶液形態の本発明組成物は、手指消毒剤としても使用できる。溶媒としては、化合物(1)を溶解し得るものであって、人体に対する毒性や皮膚刺激性が少なく、且つ沸点の低いものであれば特に制限されないが、例えば、水、エタノール、イソブロパノール、メタノール変性アルコール等の有機溶媒等が好ましく、更に揮発性、安全性、使い易さ等を一層重視す

ると、水、エタノールが特に好ましい。溶媒は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。水と有機溶媒との混合比率は特に制限されないが、水／エタノールを例にとれば、通常50～100／50～90 (v/v%)程度、好ましくは30～20／70～80 (v/v%)程度とすればよい。本発明の手指消毒剤は、有効成分である化合物(1)を通常0.01～5.0w/v%程度、好ましくは0.1～1.0w/v%程度含有するのが好ましい。

【0033】本発明の手指消毒剤は、これに界面活性剤等を添加してペースト状物とし、例えば、ハンドクリームの様な形態で使用することもできる。また、本発明の消毒剤をLPG、洗剤等と共にスプレー式容器に充填し、スプレー剤として使用することもできる。

【0034】本発明の手指消毒剤は、公知の手指消毒剤や消毒剤と併用することもできる。この様な手指消毒剤としては、例えば、メチシリソウ (DMPPC)、アンピシリソウ (APC)、セフオチアム (CMT)、セフオナム (CZON)、ゲンタマイシン (GM)、アルベカシ (ABK)、ドキシサイクリン (DOXY)、ミノサイクリン (MINO)、ホスホマイシン (FOM)、バンコマイシン (VCM)、イミペネム (IPM)、シラスタチンナトリウム (CS)、オフロキサシン (OF LX) 等を挙げることができる。また消毒剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム (BAC)、グルコン酸クロルヘキシジン (CHG)、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン (TG)、ポビドンヨード (PVP-I)、グルタルアルデヒド (GA) 等を挙げることができる。これらの中でも、消毒剤が好ましい。

【0035】本発明の手指消毒剤は、公知の手指消毒剤と同様に使用できる。例えば、本発明の手指消毒剤に手指を浸すか又は手指にスプレーし、消毒すればよい。本発明の手指消毒剤は、水等で洗浄すれば、容易に除去でき、皮膚刺激性や皮膚浸透性もなく、且つマウス経口LD₅₀値は4000mg/kg以上と安全性が高いので、手指がかぶれたり荒れたりすることがない。

【0036】ハ、用水系殺菌剤本発明組成物は、在郷軍人病の病原菌であるレジオネラ菌をはじめ、グラム陰性細菌、グラム陽性細菌、真菌、スライム形成菌等に対し、増殖阻害作用を示すので、用水系殺菌剤として使用できる。本発明の用水系殺菌剤は、例えば、上水やプール水、循環冷却水系における循環水、工業用水（特に多量の水を使用する紙・パルプ工場に於ける工業用水）、工業排水等の殺菌に使用される。

【0037】本発明の用水系殺菌剤は、有効成分である化合物(1)のみをそのまま又は溶液形態で用水系に添加できる。溶液形態に調製する場合の溶媒としては、有効成分である化合物(1)を溶解し得るものであって、人体に対する毒性や皮膚刺激性が少なく、環境汚染を引き起こさないものであれば特に制限されないが、例えば、水、エタノール、イソプロパノール、メタノール変性アルコール等が好ましく、水、エタノール、イソプロパノールが特に好ましい。溶媒は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。

【0038】本発明の用水系殺菌剤は、必要に応じ、公知の用水系殺菌剤と併用することができる。該用水系殺菌剤としては、例えば、ヒドラジン、水加ヒドラジン、硫酸ヒドラジン、塩酸ヒドラジン、炭酸ヒドラジン、モノメチルヒドラジン、ジメチルヒドラジン、マレイン酸ヒドラジン、カルボン酸ヒドラジン、塩酸ヒドロキシルアミン、硫酸ヒドロキシルアミン、5-クロロ-2-イソチアゾリン-3-オン、ベンゾイソチアゾリン、炭酸グアニジン、硝酸グアニジン、硫酸グアニジン、酢酸グアニジン、ビス(1,4-ブロモアセトキシ)-2-ブテン、2-ブロモ-2-ニトロプロパン-1,3-ジオール、ビス(トリクロロ)スルホン、5-オキシ-3,4-ジクロロ-1,2-ジチオール、メチレンビスチオシアネート、ジメチルジチオカーバメート、2-(4-チアゾリル)ベンズイミダゾール等を挙げることができる。これらの中でも、水加ヒドラジン、硫酸ヒドラジン、炭酸ヒドラジン、カルボン酸ヒドラジン、5-クロロ-2-イソチアゾリン-3-オン、炭酸グアニジン、硝酸グアニジン、硫酸グアニジン、酢酸グアニジン等が好ましい。

【0039】本発明の用水系殺菌剤を用水系に添加するに際しては、その添加量は特に制限されないが、各種微生物の増殖抑制効果や経済性等を考慮すると、用水系中の化合物(1)の濃度が通常0.1～10000ppm程度、好ましくは1～1000ppm程度となるように添加すればよい。

【0040】ニ、塗料及び接着剤への抗菌性付与本発明組成物を、塗料、接着剤等に配合することにより、これらに抗菌性を付与することができる。塗料、接着剤等としては公知のものを使用でき、例えば、硬化性主成分を含有し、必要に応じて、架橋剤、充填剤、乾燥剤、合成樹脂モノマー、合成樹脂、溶媒等から選ばれる1種又は2種以上を含有するものを挙げることができる。

【0041】硬化性主成分としては、例えば、ボイル油、

油ペイント、油ワニス、エナメル、天然樹脂ワニス、フェノール樹脂ワニス、フタル酸樹脂ワニス、マレイン酸樹脂ワニス、メラミン樹脂ワニス、ビニル樹脂ワニス、エポキシ樹脂ワニス、シリコーン樹脂ワニス、フラン樹脂ワニス、ポリエステル樹脂ワニス、クリヤーラッカー、ラッカーエナメル、合成樹脂エナメル、アクリル酸樹脂乳化重合塗料、スチレン樹脂乳化重合塗料、酢酸ビニル乳化重合塗料、水性塗料、塩化ゴム塗料、合成ゴム塗料、漆等を挙げることができる。これらの中でも、フタル酸樹脂ワニス、マレイン酸樹脂ワニス、メラミン樹脂ワニス、ビニル樹脂ワニス、シリコーン樹脂ワニス、フラン樹脂ワニス、ポリエステル樹脂ワニス、クリヤーラッカー等が好ましい。

【0042】架橋剤としては、例えば、ジビニルベンゼン、ヘキサン-1,5-ジエン-3-イン、ヘキサトリエン、ジビニルエーテル、ジビニルスルホン、フタル酸アリル、2,6-ジアクリルフェノール、ジアリカルビノール、ジアルデヒド、ジカルボン酸、ジアミン、ジイソシアート、ビスエポキシ化合物、ビスエチレンイミン化合物等を挙げることができる。これらの中でも、ジビニルベンゼン、ヘキサトリエン、ジビニルエーテル、フタル酸アリル、ジアリカルビノール等が好ましい。

【0043】充填剤としては、例えば、炭酸カルシウム、タルク、澱粉、粘土、木粉、アスベスト、雲母、パルプ粉等を挙げることができる。これらの中でも、炭酸カルシウム、タルクが好ましい。乾燥剤としては、例えば、コバルト、マンガン、亜鉛等の酸化物、水酸化物、またはコバルト、マンガン、亜鉛等のオレイン酸塩、リノール酸塩、リノレイン酸塩、樹脂酸塩、ナフテン酸塩等を挙げることができる。これらの中でも、リノレイン酸塩、リノール酸塩等が好ましい。

【0044】合成樹脂モノマーとしては、例えば、メチルメタクリレート、スチレン、アクリロニトリル等を挙げることができる。合成樹脂としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソプレン、ポリブタジエン、ポリスチレン、ポリアクリロニトリル、ポリメチルメタクリレート、ポリアルキル(メタ)アクリレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエーテルケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリアミドイミド、ポリエーテルイミド、ポリイミド等を挙げができる。これらの中でも、スチレン、アクリロニトリル、メチルメタクリレートのモノマー及びポリマーが好ましい。

【0045】溶媒としては、例えば、n-ブロパノール、

イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等を挙げることができる。本発明組成物を塗料、接着剤等に配合するに際し、その配合量は、塗料や接着剤の性能を損なわない範囲であれば特に制限されないが、発現する抗菌効果や経済性を考慮すると、本発明組成物の有効成分である化合物(1)が、本発明組成物と塗料、接着剤等との合計量に対して0.1~5.0重量%程度、好ましくは1.0~3.0重量%程度含まれるように配合するのが好ましい。

【0046】ホ、口腔用剤本発明組成物は、その優れた殺菌力と人体に対する安全性を利用し、口腔用剤として使用できる。具体的には、例えば、練歯磨、水歯磨、洗口剤等の歯磨組成物、軟膏剤、歯肉マッサージクリーム等のペースト状組成物、チューイングガム等の形態に調製し、口腔用剤として使用できる。

【0047】本発明の口腔用剤に於いて、有効成分である化合物(1)の配合量は特に制限されず、その形態、使用目的(例えば、口腔内の洗浄か口内炎等の治療か)等に応じて広い範囲から適宜選択できるが、通常口腔用剤全量の0.001~0.1重量%程度、好ましくは0.005~0.05重量%程度とすればよい。本発明の口腔用剤には、有効成分である化合物(1)の他に、従来からこの分野で常用される種々の添加剤の1種又は2種以上が配合されていてもよい。該添加剤としては、例えば、界面活性剤、香料、甘味料、粘結剤、粘稠剤、研磨剤等を挙げることができる。

【0048】界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤等が好ましく使用できる。非イオン性界面活性剤としては、例えば、糖又は糖アルコールの脂肪酸エステルであって、脂肪酸残基の炭素数が1.2~1.8、平均エステル化度が1.1~2.5、好ましくは1.2~1.9のものを挙げができる。該脂肪酸エステルの具体例としては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、マルトース脂肪酸エステル、マルチトール脂肪酸エステル、マルトトリイトール脂肪酸エステル、マルトテトライトール脂肪酸エステル、マルトペンタイトール脂肪酸エステル、マルトヘキサイトール脂肪酸エステル、マルトヘプタイトール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ラクトール脂肪酸エステル、ラクチトール脂肪酸エステル等を挙げができる。糖又は糖アルコールの脂肪酸エステル以外の非イオン性界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート

等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、ポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン脂肪酸エステル等を挙げることができる。両性界面活性剤としては、例えば、2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン等を挙げることができる。界面活性剤は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。本発明口腔用剤に於ける界面活性剤の配合量は特に制限されないが、通常口腔用剤全量の0.01～5重量%程度、好ましくは0.05～3重量%程度とすればよい。

【0049】香料としては、例えば、メントール、カルボン酸、アнетール、オイゲノール、サリチル酸メチル、リモネン、オシメン、n-デシルアルコール、シトロネロール、 α -テルビネオール、メチルアセテート、シトロネリルアセテート、メチルオイゲノール、シネオール、リナロール、エチルリナロール、ワニリン、チモール、スペアミント油、ペパーミント油、レモン油、オレンジ油、セージ油、ローズマリー油、桂皮油、ピメント油、珪藻油、シソ油、冬緑油、丁子油、ユーカリ油等を挙げることができる。香料は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。本発明口腔用剤に於ける香料の配合量は特に制限されないが、通常口腔用剤全量の0.1～10重量%程度、好ましくは0.5～5重量%程度とすればよい。

【0050】甘味料としては、例えば、サッカリンナトリウム、アセスルファームカリウム、ステビオサイド、ネオヘスペリジルジヒドロカルコン、グリチルリチン、ペリラルチン、タウマチン、アスパラチルフェニルアラニンメチルエステル、p-メトキシシンナミックアルデヒド等を挙げることができる。甘味料は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。本発明口腔用剤に於ける甘味料の配合量は特に制限されないが、通常口腔用剤全量の0.01～1重量%程度、好ましくは0.05～0.5重量%程度とすればよい。

【0051】粘結剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム等のセルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム等のアルカリ金属アルギネート、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キサンタンガム、トラガントガム、カラヤガム、アラビヤガム、カラギーナン等のガム類、ポリビニルアルコール、ポリアクリル

酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン等の合成粘結剤、シリカゲル、アルミニウムシリカゲル、ビーガム、ラポナイト等の無機粘結剤等を挙げることができる。粘結剤は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。本発明口腔用剤に於ける粘結剤の配合量は特に制限されないが、通常口腔用剤全量の0.3～5重量%程度とすればよい。

【0052】粘稠剤としては、例えば、ソルビット、グリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、キシリット、マルチット、ラクチット等を挙げができる。粘稠剤は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。本発明口腔用剤に於ける粘稠剤の配合量は特に制限されないが、通常口腔用剤全量の10～70重量%程度とすればよい。

【0053】研磨剤としては、例えば、第二リン酸カルシウム・二水和物及び無水物、第一リン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、水酸化アルミニウム、アルミナ、無水ケイ酸、シリカゲル、ケイ酸アルミニウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、第三リン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸カルシウム、ポリメタクリル酸メチル、ベントナイト、ケイ酸ジルコニア、合成樹脂等を挙げができる。研磨剤は1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。本発明口腔用剤に於ける研磨剤の配合量は特に制限されないが、通常口腔用剤全量の5.0～90重量%程度とすればよい。なお、練歯磨の形態に調製する場合には、5～60重量%程度とすればよい。

【0054】本発明の口腔用剤には、上記以外の成分としては、例えば、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン塩類、トリクロサン等の殺菌剤、デキストラーナゼ、アミラーゼ、プロテアーゼ、ムタナーゼ、リゾチム、溶菌酵素（リテックエンザイム）等の酵素、モノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸カリウム等のアルカリ金属モノフルオロホスフェート、フッ化ナトリウム、フッ化第一錫等のフッ化物、トラネキサム酸、イブシロンアミノカプロン酸、アルミニウムクロルヒドロキシルアラントイン、ジヒドロコレステロール、グリチルリチン塩類、グリチルレチン酸、グリセロホスフェート、クロロフィル、フラボノイド、塩化ナトリウム、カルペプタイド、水溶性無機リン酸化合物等の1種又は2種以上が含まれていてもよい。

【0055】へ、切り花延命剤用の殺菌剤本発明の切り花延命剤は、公知の切り花延命剤に、殺菌剤として本発

明組成物を配合したものである。本発明の切り花延命剤は、通常の方法に従い、切り花を生けた花瓶、花器等に入れる水に添加される。その際の化合物(1)の濃度は特に制限されず、切り花の種類や量、季節、天候、切ってからの経過時間等に応じて広い範囲から適宜選択できるが、微生物の増殖抑制効果や経済性等を考慮すると、通常0.1～1000ppm程度、好ましくは0.1～500ppm程度とすればよい。

【0056】本発明の切り花延命剤に於いては、本発明組成物と共に公知の殺菌剤を使用することもできる。該殺菌剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム(BAC)、グルコン酸クロルヘキシジン(CHG)、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン(TG)、ポビドンヨード(PVP-I)、グルタルアルデヒド(GA)、塩酸ヒドロキシルアミン、硫酸ヒドロキシルアミン、5-クロロ-2-イソチアゾリン-3-オン、ベンゾイソチアゾリン、炭酸グアニジン、硝酸グアニジン、硫酸グアニジン、酢酸グアニジン、ビス(1,4-ブロモアセトキシ)-2-ブテン、2-ブロモ-2-ニトロプロパン-1,3-ジオール、ビス(トリクロロ)スルホン、5-オキシ-3,4-ジクロロ-1,2-ジチオール、メチレンビスチオシアネット、ジメチルジチオカーバメート、1-(ジョードメチル)スルホニル]-4-メチルベンゼン、3-ヨード-2-プロパルギルブチルカーバメート、N,N,N'-トリメチル-N'-フルオロジメチルチオ-N'-フェニルスルフィド、2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール、2,3,5,6-テトラクロリソフタロニトリル、テトラクロロ-4-メチルスルホニルピリジン、8-オキシキノリン銅、2-(チオシアノメチルチオ)ベンゾチアゾール、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド、3,4,5-トリブロモサリチルアニリド、テトラメチルラウニウムジスルフィド、メタホウ酸バリウム、2,2-ジブロモ-1-インダノン、ジチオカルバメート、ベンジルブロモアセテート等を挙げることができる。これらの中でも、塩化ベンザルコニウム(BAC)、グルコン酸クロルヘキシジン(CHG)、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン(TG)、2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール、テトラクロロ-4-メチルスルホニルピリジン、8-オキシキノリン銅等が好ましい。これら公知の殺菌剤は、1種を単独で使用でき又は2種以上を併用できる。

【0057】

【実施例】以下に、製造例、参考製造例、実施例、比較例及び試験例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

【0058】製造例1 [化合物(Ia)の合成]

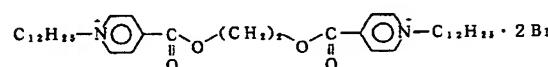
イソニコチン酸24.6g(0.20モル)とチオニルクロライド166.3g(1.40モル)を攪拌下80℃で1時間反応させ、過剰のチオニルクロライドを減圧除去したところ、白色ペースト状のイソニコチン酸クロライド(2a)33.8g(0.19モル、収率95.0%)が得られた。98%エチレングリコール(3a)4.8g(0.076モル)をクロロホルム100mlに溶解し、この溶液にイソニコチン酸クロライド(2a)33.8g(0.19モル)を加え、50℃で5時間反応させた後、ろ過により得られたろ液を水/エタノール=5/95v/v%の混合溶媒中に投入して再結晶化し、減圧乾燥したところ、化合物(4a)(2塩酸塩、R¹=-CH₂CH₂-、Y=4-ピリジル)24.2g(0.070モル、収率92.1%)が得られた。

【0059】次いで、化合物(4a)24.2g(0.070モル)を水100mlに溶解し、これに0.001規定の炭酸ナトリウム水溶液を滴下してpH11に調整した後、ジエチルエーテル300mlを加えて抽出を行った。エーテル層を分取し、水層を更にジエチルエーテル300mlで抽出した。再度この操作を行い、得られたエーテル層900mlにモレキュラーシーブ3A1〔和光純薬(株)製〕16200gを加え、一昼夜放置した後ろ過を行い、得られたろ液を減圧濃縮したところ、微桃色、粉末状の化合物(5a)(R¹=-CH₂CH₂-、Y=4-ピリジル)18.8g(0.069モル、収率98.6%)が得られた。

【0060】化合物(5a)18.8g(0.069モル)をイソプロパノール100mlに溶解し、これに97%ラウリルプロマイド(6a)43.0g(0.173モル)をイソプロパノール100mlに溶解した溶液を滴下しつつ、83℃で25時間反応させた。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却し、析出した白色沈殿物をろ取り、エタノール中で再結晶し、減圧乾燥し、微黄色、粉末状の本発明化合物(Ia)(R¹=-CH₂CH₂-、R²=-OCO-、R³=-C₁₂H₂₅、X=B r、Y=4-ピリジル)48.5g(0.063モル、収率91.3%)を得た。以下に、本発明化合物(Ia)の構造式及びNMRスペクトルを示す。

【0061】

【化4】



(Ia)

【0062】¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.85 (t, 6H)、1.21~1.40 (m, 32H)、1.30~1.45 (m, 4H)、2.00~2.25 (m, 4H)、3.50~3.65 (t, 4H)、4.75~4.85 (t, 4H)、8.45~8.65 (d, 4H)、9.20~9.35 (d, 4H)

【0063】製造例2 98%エチレングリコール(3a)に代えて98%の1,6-ヘキサンジオール(3b) 9.2g (0.076モル)を使用する以外は、製造例1と同様に操作し、白色粉末状の本発明化合物(Ib) [R¹=-(CH₂)₆-、R²=-OCO-、R³=-C₁₂H₂₅、X=Br、Y=4-ピリジル] 51.2g (0.062モル、収率81.6%)を得た。以下に、本発明化合物(Ib)のNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.84 (t, 6H)、1.20~1.40 (m, 32H)、1.30~1.50 (m, 8H)、1.40~1.65 (m, 4H)、1.95~2.20 (m, 4H)、3.50~3.60 (t, 4H)、4.70~4.80 (t, 4H)、8.45~8.60 (d, 4H)、9.18~9.30 (d, 4H)

【0064】製造例3 98%エチレングリコール(3a)に代えて98%の1,10-デカンジオール(3c) 13.5g (0.076モル)を使用する以外は、製造例1と同様に操作し、白色粉末状の本発明化合物(Ic) [R¹=-(CH₂)₁₀-、R²=-OCO-、R³=-C₁₂H₂₅、X=Br、Y=4-ピリジル] 2.9g (0.060モル、収率78.9%)を得た。以下に、本発明化合物(Ic)のNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.85 (t, 6H)、1.22~1.40 (m, 32H)、1.30~1.55 (m, 18H)、1.40~1.65 (m, 4H)、1.95~2.25 (m, 4H)、3.50~3.60 (t, 4H)、4.70~4.80 (t, 4H)、8.45~8.60 (d, 4H)、9.18~9.35 (d, 4H)

【0065】製造例4イソニコチン酸に代えてニコチン酸24.6g (0.20モル)を、98%エチレングリコールに代えて98%の1,6-ヘキサンジオール(3b) 9.2g (0.076モル)を、且つ97%ラウリルブロマイドに代えて97%ヘキシルクロライド21.6g (0.173モル)を使用する以外は製造例1と同様に操作し、白色粉末状の本発明化合物(Id) [R¹=-(CH₂)₆-、R²=-OCO-、R³=-C₆H₁₃、X=C1、Y=3-ピリジル] 42.5g (0.065モル、収率85.5%)を得た。以下に、本発明化合物(Id)のNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.84 (t, 6H)、1.20~1.40 (m, 8H)、1.30~1.50 (m, 8H)、1.40~1.65 (m, 4H)、1.95~2.20 (m, 4H)、3.50~3.60 (t, 4H)、4.70~4.80 (t, 4H)、7.50~7.80 (m, 2H)、8.20~8.50 (m, 2H)、8.80~9.00 (m, 2H)、9.10~9.20 (m, 2H)

【0066】製造例5 97%ヘキシルクロライドに代えてラウリルクロライド35.5g (0.173モル)を使用する以外は製造例4と同様に操作し、白色粉末状の本発明化合物(Ie) [R¹=-(CH₂)₆-、R²=-OCO-、R³=-C₁₂H₂₅、X=C1、Y=3-ピリジル] 44.3g (0.060モル、収率79.0%)を得た。以下に、本発明化合物(Ie)のNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.84 (t, 6H)、1.20~1.40 (m, 8H)、1.30~1.60 (m, 32H)、1.45~1.70 (m, 4H)、1.95~2.20 (m, 4H)、3.50~3.60 (t, 4H)、4.70~4.80 (t, 4H)、7.50~7.80 (m, 2H)、8.20~8.50 (m, 2H)、8.80~9.00 (m, 2H)、9.10~9.20 (m, 2H)

【0067】製造例6 97%ヘキシルクロライドに代えてオクタデシルクロライド50.0g (0.173モル)を使用する以外は製造例4と同様に操作し、白色粉末状の本発明化合物(If) [R¹=-(CH₂)₆-、R²=-OCO-、R³=-C₁₈H₃₇、X=C1、Y=3-ピリジル] 48.5g (0.059モル、収率77.8%)を得た。以下に、本発明化合物(If)のNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.84 (t, 6H)、1.20~1.40 (m, 8H)、1.30~1.70 (m, 44H)、1.40~1.75 (m, 4H)、2.00~2.20 (m, 4H)、3.50~3.60 (t, 4H)、4.70~4.80 (t, 4H)、7.50~7.80 (m, 2H)、8.20~8.50 (m, 2H)、8.80~9.00 (m, 2H)、9.10~9.20 (m, 2H)

【0068】製造例7~9イソニコチン酸に代えて表1に記載のカルボン酸を使用する以外は、製造例2と同様

に操作し、白色粉末状の本発明化合物(Ig)～(Ii)を製造した。

【0069】

【表1】

	製造例		
	7	8	9
カルボン酸	4-キノリンカルボン酸	1-イソキノリンカルボン酸	3-(2-チアゾリル)-DL-アラニン
純度	97%	97%	98%
使用量	35.7g (0.2モル)	35.7g (0.2モル)	35.1g (0.2モル)
本発明化合物	Ig	Ih	Ii
収量	46.3g (0.050モル)	43.7g (0.047モル)	44.4g (0.048モル)
収率	69.9%	66.0%	63.2%

【0070】以下に、本発明化合物(Ig)～(Ii)のNMRスペクトルを示す。

本発明化合物(Ig) : $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) : 0.84 (t, 6H)、1.20～1.40 (m, 3.2H)、1.30～1.50 (m, 8H)、1.40～1.65 (m, 4H)、1.95～2.20 (m, 4H)、3.50～3.60 (t, 4H)、4.70～4.80 (t, 4H)、7.50～8.25 (m, 8H)、8.60～9.10 (m, 4H)

本発明化合物(Ih) : $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) : 0.84 (t, 6H)、1.20～1.40 (m, 3.2H)、1.30～1.50 (m, 8H)、1.40～1.65 (m, 4H)、1.95～2.20 (m, 4H)、3.50～3.60 (t, 4H)、4.70～4.80 (t, 4H)、7.50～8.40 (m, 8H)、8.60～8.90 (m, 4H)

本発明化合物(Ii) : $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) : 0.84 (t, 6H)、1.20～1.40 (m, 3.2H)、1.30～1.50 (m, 8H)、1.40～1.65 (m, 4H)、1.95～2.20 (m, 4H)、3.50～3.60 (t, 4H)、4.70～4.80 (t, 4H)、8.45～8.60 (d, 4H)、9.18～9.30 (d, 4H)

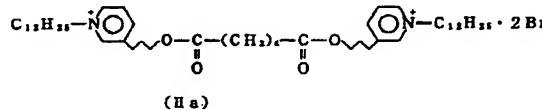
【0071】製造例109.9%の3-ビリジンプロパノール(7a)26.3g(0.190モル)をベンゼン200mlに溶解し、この溶液に98%アジポイルクロライド(8a)14.2g(0.076モル)を攪拌下、25℃で1時間かけて滴下した。更に80℃で3時間還流した後、析出した固形物をろ取し、水/エタノール=5/95v/v%の混合溶媒で再結晶し、真空乾燥し、白色結晶の化合物(9a)32.7g(0.071モル、収率94.0%)が得られた。次に、化合物(9a)32.7g(0.071モル)を水100mlに溶解し、これに

0.001規定水酸化ナトリウム水溶液を滴下してpHを11に調整した後、ジエチルエーテル300mlで3回抽出した。得られたエーテル層900mlにモレキュラーシープ3A1/16〔和光純薬(株)製〕200gを加え、一夜放置した後ろ過を行い、得られたろ液を減圧濃縮したところ、微黄色の液状物(10a)26.8g(0.069モル、収率97.7%)が得られた。

【0072】この微黄色の液状物(10a)26.8g(0.069モル)をイソプロパノール100mlに溶解し、これに97%ラウリルプロマイド(6a)43.0g(0.173モル)をイソプロパノール100mlに溶解した溶液を滴下しつつ、83℃で25時間反応させた。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却し、析出した白色沈殿物をろ取し、酢酸エチル/エタノール=95/5v/v%中で再結晶し、減圧乾燥し、白色粉末状の本発明化合物(IIa) [R¹=-(CH₂)₄-、R²=-COO-、R³=-C₁₂H₂₅、X=Br、Y=3-ピリジル]40.6g(0.064モル、収率92.5%)を得た。以下に、本発明化合物(IIa)の構造式及びNMRスペクトルを示す。

【0073】

【化5】



【0074】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) : 0.85～0.95 (t, 6H)、1.20～1.50 (m, 3.2H)、1.30～1.60 (m, 4H)、1.50～1.70 (m, 4H)、1.80～2.00 (m, 4H)、2.30～2.40 (m, 4H)、2.50～2.60 (m, 4H)、3.30～3.50 (t, 4H)、4.30～4.40 (t, 4H)、4.45～4.55 (t, 4H)、7.50～7.60 (m, 2H)、8.30～8.40 (m, 2H)、8.80～9.00 (m, 2H)、9.10～9.20 (d, 2H)

【0075】製造例11～133-ビリジンプロパノールに代えて表2に記載のアルコールを使用する以外は、製造例10と同様に操作し、白色粉末状の本発明化合物(IIb)～(IId)を製造した。

【0076】

【表2】

	製造例		
	11	12	13
ア名称 ル	4-ヒドロキシ キノリン	1-ヒドロキシ イソキノリン	4-メチル-5-チア ゾールエタノール
純度	98%	98%	98%
使用量 ル	28.1g (0.19モル)	28.1g (0.19モル)	27.7g (0.19モル)
本発明化合物	II b	II c	II d
収量	54.9g (0.062モル)	46.5g (0.052モル)	49.5g (0.056モル)
収率	81.0%	68.1%	73.3%

【0077】以下に、本発明化合物 (II b) ~ (II c) のNMRスペクトルを示す。

本発明化合物 (II b) : $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) : 0.85~0.95 (t, 6H)、1.20~1.50 (m, 32H)、1.30~1.60 (m, 4H)、1.50~1.70 (m, 4H)、1.80~2.00 (m, 4H)、2.30~2.40 (m, 4H)、4.50~4.60 (t, 4H)、6.90~7.10 (d, 4H)、7.20~8.00 (m, 4H)、8.50~8.70 (d, 4H)

本発明化合物 (II c) : $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) : 8.5~0.95 (t, 6H)、1.20~1.50 (m, 32H)、1.30~1.60 (m, 4H)、1.50~1.70 (m, 4H)、1.80~2.00 (m, 4H)、2.30~2.40 (m, 4H)、4.50~4.60 (t, 4H)、7.40~8.10 (m, 4H)、8.20~8.60 (m, 4H)、8.70~9.00 (m, 4H)

本発明化合物 (II d) : $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) : 0.85~0.95 (t, 6H)、1.20~1.50 (m, 32H)、1.30~1.60 (m, 4H)、1.50~1.70 (m, 4H)、1.80~2.00 (m, 4H)、2.30~2.40 (m, 4H)、2.55~2.60 (s, 6H)、3.30~3.50 (t, 4H)、3.30~4.40 (t, 4H)、4.50~4.60 (t, 4H)、9.95~10.00 (s, 2H)

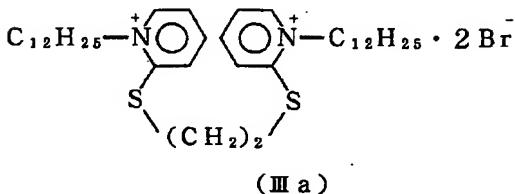
【0078】製造例142-メルカプトピリジン (11 a) 22.2g (0.20モル) をエタノール100mlに溶解し、室温で攪拌下、1, 6-ジプロモヘキサン (12 a) 24.4g (0.10モル) を滴下した。滴下終了後、80°Cで24時間加熱し、次いで室温まで冷却し、析出する白色沈殿物をろ取し、エタノールで再結晶し、減圧乾燥し、白色粉末状の1, 6-ビス(2-メルカプトピリジン)ヘキサン・2臭化水素酸塩 (13 a) 42.9g (収率92.1%) が得られた。次に1, 6-ビス(2-メルカプトピリジン)ヘキサン・2臭化水素酸塩 (13 a) 23.3g (0.050モル) を水200mlに

溶解し、この溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、該溶液のpHを11に調整した後、ジエチルエーテル300mlで3回抽出した。得られたエーテル層900mlにモレキュラーシーブ3AT/16 [和光純薬(株) 製] 200gを加え、一昼夜放置した後ろ過を行い、得られたろ液を減圧濃縮したところ、微黄色の液状物である2, 2'-(1, 6-ジチオヘキサメチレン)ジピリジル (14 a) 15.0g (0.049モル、収率98.7%) が得られた。

【0079】この微黄色の液状物 (14 a) 12.2g (0.040モル) をエタノール100mlに溶解し、これに97%ラウリルプロマイド (6 a) 24.8g (0.10モル) をイソプロパノール100mlに溶解した溶液を滴下しつつ、83°Cで800気圧の加圧下に48時間反応させた。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却し、析出した白色沈殿物をろ取し、エタノール/ジエチルエーテル/酢酸エチル=60/20/20v/v%中で再結晶し、減圧乾燥し、白色粉末状の本発明化合物、即ち2, 2'-(1, 6-ジチオヘキサメチレン)-ビス(1-ドデシルピリジニウムプロマイド) (III a) [$\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_6-$ 、 $\text{R}^2 = -\text{S}-$ 、 $\text{R}^3 = -\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ 、 $\text{X} = \text{Br}$ 、 $\text{Y} = 2-\text{ピリジル}$] 31.2g (0.039モル、収率97.3%)を得た。以下に、本発明化合物 (III a) の構造式及びNMRスペクトルを示す。

【0080】

【化6】



【0081】 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) : 0.81 (t, 6H)、1.20~1.31 (m, 40H)、1.43~1.91 (m, 4H)、3.19~3.41 (m, 8H)、4.80 (m, 4H)、7.01~9.73 (m, 8H)

【0082】製造例151, 6-ジプロモヘキサンに代えて1, 2-ジプロモエタン (12 b) 18.8g (0.10モル) を使用する以外は、製造例14と同様に操作して、2, 2'-(1, 2-ジチオエチレン)ジピリジル (14 b) を製造し、更にこの化合物 (14 b) 9.92g (0.04モル) を製造例14と同様に処理し、本発明化合物である2, 2'-(1, 2-ジチオエチレン)-

ビスー(1-ドデシルピリジニウムプロマイド) (III b) [R¹=-(CH₂)₂-、R²=-S-、R³=-C₁₂H₂₅、X=Br、Y=2-ピリジル]を製造した。以下に、このもののNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.82 (t, 6H)、1.21~1.33 (m, 40H)、3.22 (m, 4H)、4.85 (m, 4H)、7.02~9.77 (m, 8H)

【0083】製造例161, 6-ジブロモヘキサンに代えて1,10-ジブロモデカン(12c) 30.0g (0.10モル)を使用する以外は、製造例14と同様に操作して、2,2'-(1,10-ジチオデカメチレン)ジピリジル(14c)を製造し、更にこの化合物(14c) 14.4g (0.04モル)を製造例14と同様に処理し、本発明化合物である2,2'-(1,10-ジチオデカメチレン)-ビスー(1-ドデシルピリジニウムプロマイド) (III c) [R¹=-(CH₂)₁₀-、R²=-S-、R³=-C₁₂H₂₅、X=Br、Y=2-ピリジル]を製造した。以下に、このもののNMRスペクトルを示す。
¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.83 (t, 6H)、1.19~1.40 (m, 40H)、1.52~2.02 (m, 12H)、3.20~3.40 (m, 8H)、4.79~4.90 (m, 4H)、5.30 (m, 2H)、7.05~9.80 (m, 8H)

【0084】製造例171, 6-ジブロモヘキサンに代えて1,8-ジブロモ-4-オクテン(12d) 27.0g (0.10モル)を使用する以外は、製造例14と同様に操作して、2,2'-(1,8-ジチオ-4-オクテニレン)ジピリジル(14d)を製造し、更にこの化合物(14d) 13.2g (0.04モル)を製造例14と同様に処理し、本発明化合物である2,2'-(1,8-ジチオ-4-オクテニレン)-ビスー(1-ドデシルピリジニウムプロマイド) (III d) [R¹=オクテニレン、R²=-S-、R³=-C₁₂H₂₅、X=Br、Y=2-ピリジル]を製造した。以下に、このもののNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.80 (t, 6H)、1.20~1.40 (m, 40H)、1.90 (m, 4H)、3.20~3.40 (m, 8H)、4.78~4.90 (m, 4H)、5.30 (m, 2H)、7.05~9.80 (m, 8H)

【0085】製造例182-メルカプトピリジン(11a)に代えて4-メルカプトピリジン(11e) 22.2g (0.2モル)を使用する以外は、製造例14と同様

に操作し、4,4'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)ジピリジル(14e)を製造した。更にこの化合物(14e) 12.2g (0.04モル)に、ラウリルプロマイドに代えてヘキシルクロライド(6e) 6.0g (0.05モル)を作用させる以外は製造例14と同様に処理し、本発明化合物である4,4'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)-ビスー(1-ヘキシルピリジニウムクロライド) (III e) [R¹=-(CH₂)₆-、R²=-S-、R³=-C₆H₁₃、X=Br、Y=4-ピリジル]を製造した。以下に、このもののNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.81 (t, 6H)、1.19~1.40 (m, 16H)、1.42~2.00 (m, 4H)、3.20~3.40 (m, 8H)、4.80~4.85 (m, 4H)、7.80 (m, 8H)

【0086】製造例19ヘキシルクロライド(6e)に代えてステアリルクロライド(6f)を使用する以外は、製造例18と同様に処理し、本発明化合物である4,4'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)-ビスー(1-オクタデシルピリジニウムクロライド) (III f)を製造した。以下に、このもののNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.82 (t, 6H)、1.20~1.30 (m, 64H)、1.43~1.20 (m, 4H)、3.19~3.50 (m, 8H)、4.78~4.82 (m, 4H)、7.80 (m, 8H)

【0087】製造例202-メルカプトピリジン(11a)に代えて2-メルカプト-3-ピリジオール(11g) 25.4g (0.2モル)を使用する以外は、製造例14と同様に操作し、2,2'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)-ビスー(3-ヒドロキシピリジル) (14g)を製造した。更にこの化合物(14g) 13.4g (0.04モル)を製造例14と同様に処理し、本発明化合物である4,4'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)-ビスー(3-ヒドロキシ-2-ドデシルピリジニウムプロマイド) (III g)を製造した。以下に、このもののNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.81 (t, 6H)、1.20~1.30 (m, 42H)、1.44~2.02 (m, 4H)、3.20~3.40 (m, 8H)、4.80~4.85 (m, 4H)、7.00~9.50 (m, 6H)

【0088】製造例212-メルカプトピリジン(11a)に代えて2-メルカプトキノリン(11h) 32.2g (0.2モル)を使用する以外は、製造例14と同様に操作し、2,2'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)

ジキノリル（14 h）を製造した。更にこの化合物（14 h）16.2 g（0.04モル）を製造例14と同様に処理し、本発明化合物である4,4'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)ビス-(1-ドデシルキノリニウムプロマイド)（IIIh）を製造した。以下に、このもののNMRスペクトルを示す。

¹H-NMR (CD₃COCD₃) : 0.80 (t, 6H)、1.20~1.30 (m, 40H)、1.40~1.90 (m, 4H)、3.20~3.40 (m, 8H)、4.80~4.90 (m, 4H)、7.50~8.30 (m, 12H)

【0089】製造例22 製造例14で得られた2,2'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)ビス(1-ドデシルピリジニウムプロマイド)（IIIa）8.0 g（10ミリモル）をメタノール／水=1/4 v/v %の混合溶媒2リットルに溶解し、この溶液に無水酢酸ナトリウム49.2 g（0.60モル）を加え、室温で24時間攪拌を行った。この溶液を濃縮し、室温下で減圧乾燥したところ、白色粉末状物が生成した。この白色粉末状物にクロロホルム300 mlを加え、析出するナトリウム塩をろ去した後、ろ液を濃縮し、析出した白色結晶を一昼夜加熱減圧乾燥したところ、2,2'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)ビス(1-ドデシルピリジニウムアセート)（IIIi）7.2 g（9.0ミリモル、収率90%）が得られた。表3及び表4に、製造例1~22で得られた本発明化合物の概要を示す。

【0090】

【表3】

製造例	No.	X	Y	R ¹	R ²	R ³
1	Ia	Br		-(CH ₂) ₂ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅
2	Ib	Br		-(CH ₂) ₄ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅
3	Ic	Br		-(CH ₂) ₁₀ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅
4	Id	Cl		-(CH ₂) ₆ -	-OCO-	-C ₆ H ₁₃
5	Ie	Cl		-(CH ₂) ₆ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅
6	If	Cl		-(CH ₂) ₆ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₇
7	Ig	Br		-(CH ₂) ₆ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅
8	Ih	Br		-(CH ₂) ₆ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅
9	Ii	Br		-(CH ₂) ₆ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅
10	IIa	Br		-(CH ₂) ₄ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅
11	IIb	Br		-(CH ₂) ₄ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅

【0091】

【表4】

製造例	No.	X	Y	R ¹	R ²	R ³
12	IIc	Br		-(CH ₂) ₄ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅
13	IId	Br		-(CH ₂) ₄ -	-OCO-	-C ₁₂ H ₂₅
14	IIIa	Br		-(CH ₂) ₂ -	-S-	-C ₁₂ H ₂₅
15	IIIb	Br		-(CH ₂) ₆ -	-S-	-C ₁₂ H ₂₅
16	IIIc	Br		-(CH ₂) ₁₀ -	-S-	-C ₁₂ H ₂₅
17	IIId	Br		-(CH ₂) ₄ -	-S-	-C ₁₂ H ₂₅
18	IIIe	Cl		-(CH ₂) ₆ -	-S-	-C ₆ H ₁₃
19	IIIf	Cl		-(CH ₂) ₆ -	-S-	-C ₁₂ H ₂₇
20	IIIf	Br		-(CH ₂) ₆ -	-S-	-C ₁₂ H ₂₅
21	IIIf	Br		-(CH ₂) ₆ -	-S-	-C ₁₂ H ₂₅
22	IIIf	Br		-(CH ₂) ₆ -	-S-	-C ₁₂ H ₂₅

【0092】参考製造例11, 8-ジアミノオクタン3

6 g (0.25モル) を乾燥メタノール100mlに溶解し、この溶液にメチル-3-メルカプトプロピオネート10.0 g (0.83モル) を一度に加えて40℃に加熱し、その温度を60℃時間保持した後、0℃まで冷却した。反応混合物中に白色固体物が析出した。反応混合物をエーテルで希釈し、固体物をろ取し、粉碎してエーテルで数回洗浄し、白色固体状のN,N'-オクタメチレンビス-(3-メルカプトプロピオニアミド) 46.2 g が得られた。このものの融点は128~131℃、IRスペクトル(KBr) は3300, 1630 (cm⁻¹) であった。

【0093】次いで、N,N'-オクタメチレンビス-(3-メルカプトプロピオニアミド) 20.0 g (0.062モル) と塩化スルフリル25ml (0.31モル) を0℃の乾エチルアセテート200mlに、搅拌下1時間以上の時間をかけて添加した。更に反応混合物を1時間0℃に保持した後、室温まで加熱し、3時間搅拌した。生成したゴム状固体物をろ取し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水で3回洗浄し、乾燥し、濃縮した。得られた油状物を、溶離液とし酢酸エチル/3塩化メタン=1/1 (v/v) を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製したところ、白色固体状の1,8-ビス(5-クロロ-4-イソチアゾリン-3-オン-2-イル)オクタン3.2 g が得られた。本化合物は、第4級複素環基がアルキレンの両端に直接結合している点で、本発明の化合物(1)とは異なっている。融点: 91~93℃ IR (KBr) : 1635 cm⁻¹ NMR (CDCl₃) δ: 6.25 (s, 2H), 3.8 (t, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.35 (br, s, 8H)

【0094】参考製造例2 特開平10-95773号公報に記載の化合物を製造した。イソニコチン酸123 g (1.0モル) に過剰の塩化チオニルを滴下し、完全に溶解するまで室温で搅拌した。一夜放置後、過剰の塩化チオニルを回収し、更に乾燥トルエンを投入して減圧除去し、反応系からトルエンと共に未回収の塩化チオニルをできるだけ除去した。得られた固形状物をピリジンに懸濁し、更にトリエチルアミンを加えてフリーベースとし、ヘキサメチレンジアミン (0.5モル) のピリジン溶液を滴下し、室温で24時間搅拌した。この反応混合物に20%炭酸カリウム水溶液を加えて中和し、濃縮した。析出した固体物をろ取し、イソプロパノール/水=1/1 (v/v) で再結晶し、減圧乾燥し、微黄褐色のN,N'-ヘキサメチレンビス(イソニコチン酸アミド)

が得られた。

【0095】N,N'-ヘキサメチレンビス(イソニコチニン酸アミド) 2.00 g (6.13ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに溶解し、この溶液に臭化ドデカン3.07 g (12.32ミリモル) を加え、2日間還流した後、冷却し、減圧乾燥した。得られた固体物をエタノールで繰り返し再結晶し、減圧乾燥し、微黄色粉末状のN,N'-ヘキサメチレンビス(4-カルバモイル-1-ドデシルピリジニウムプロマイド) 2.2 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.85 (6H, t, J=6.5 Hz), 1.29 (36H, s), 1.37 (4H, br s), 1.58 (4H, m), 1.92 (4H, m), 3.33 (4H, m), 4.65 (4H, t, J=7.3 Hz), 8.45 (4H, d, J=6.8 Hz), 9.27 (6H, d, J=6.8 Hz)

【0096】

元素分析: 分子式C₄₂H₇₂Br₂N₄O₂として

C	H	N	
理論値 (%)	61.16	8.80	6.79
実測値 (%)	61.10	8.93	6.68

ハロゲン分析(酸素フラスコ燃焼法、分析化学便覧第228頁、改訂三版、丸善)

Br 理論値 (%) 19.38 実測値 (%) 19.56 以下の本発明の実施例においては、比較化合物として、下記表5に示すものを用いた。

【0097】

【表5】

No.	比較化合物
1	1,8-ビス(5-クロロ-4-イソチアゾリン-3-オン-2-イル)オクタン (参考製造例1)
2	N,N'-ヘキサメチレンビス(4-カルバモイル-1-ドデシルピリジニウムプロマイド) (参考製造例2)
3	ベンゼルコニウムクロライド (BAC、ナカライトスク(株)製)
4	1,6-ジ(N-プロロフェニルピリジニアイド)ヘキサンジグルコネット (BIG、和光純薬工業(株)製)
5	ドデシルピリジニウムクロライド (和光純薬工業(株)製)
6	2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール
7	2-ブロモ-2-ニトロ-1,3-プロパンジオール
8	酸化銅(1) (和光純薬工業(株)製)

【0098】実施例1 ニュートリエントプロス(NB培地)に、実施例1~2で得られた本発明の第4級アンモニウム塩化合物をその濃度が500 ppm (μg/ml)となるように溶解した。この溶液に等量のNB培地を加えて希釈するという段階希釈を10回繰り返し、希釈液とした。一方、表6に記載の供試菌16株 (No. 1~16) をNB培地で24時間培養した後、10⁶セル/mlとなるようにNB培地で希釈し、菌体懸濁液とし

た。次いで、希釈液1mlと菌体懸濁液1mlとを混合し、インキュベーター中にて37℃で24時間培養した。供試菌の増殖の有無は、24時間培養後の培養液の濁度で判定し、濁りが生じていない最小濃度を最小発育阻止濃度(MIC)とした。結果を表7~9に示す。

【0099】

【表6】

No. 供試菌名 1 Pseudomonas aeruginosa ATCC 27583
 2 Pseudomonas aeruginosa ATCC 10145 3 Pseudomonas aeruginosa IFO 3080 4 Klebsiella pneumoniae ATCC 43525 Klebsiella pneumoniae ATCC 13883 6 Proteus rettgeri NIH 967 Proteus mirabilis IFO 3849 8
Escherichia coli K12 OUT 84019 Escherichia coli K12 W3110 1 O Escherichia coli NIH-JC21 1
Bacillus subtilis IFO 3134 1 2 Bacillus subtilis ATCC 6633 1 3 Bacillus subtilis var. niger OUT 4380 1 4 Staphylococcus aureus IFO 12732 1 5
Micrococcus luteus IFO 12708 1 6 Staphylococcus aureus NIH-JC1 (209P)
 1 7 Storeptococcus mutans ATCC25175 1 8
Aspergillus terreus IFO 6346 1 9 Penicillium funiculosum IFO 6345 2 O Chaetomium globosum IFO 6347 2 1 Chaetomium globosum IFO 6348 2 2
Aureobasidium pullulans IFO 6353 2 3 Gliocladium virens IFO 6355 2 4 Rhzopus stolonifer IFO 4781 2
 5 Legionella pneumophila ATTC 33154 【0100】比較例1 実施例1~22の第4級アンモニウム塩化合物に代えて、表5に記載のNo. 1~3の化合物を使用する以外は、実施例1と同様にして、各化合物の最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。結果を表9に示す。

【0101】

【表7】

菌 No.	実施例 1							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	31.2	15.6	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2
2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
4	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
5	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
6	0.5	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
7	3.9	3.9	3.9	1.0	3.9	3.9	3.9	3.9
8	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
10	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
11	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	1.0
12	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	<0.06	<0.06
13	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
14	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	0.5	2.0	
15	1.0	15.6	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0	
16	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	

【0102】

【表8】

菌 No.	実施例 1							
	9	10	11	12	13	14	15	16
1	31.2	15.6	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2
2	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	1.0	2.0	1.0
3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
4	2.0	3.9	2.0	3.9	3.9	2.0	3.9	3.9
5	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0
6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
7	3.9	3.9	3.9	3.9	1.0	3.9	3.9	3.9
8	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0
9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9
10	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
11	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	1.0
12	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	<0.06	0.5	0.5
13	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
14	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	0.5	1.0	2.0
15	1.0	15.6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
16	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	

【0103】

【表9】

菌 No.	実施例 1								比較例 1		
	17	18	19	20	21	22	1	2	3		
1	31.2	15.6	31.2	31.2	31.2	31.2	62.5	31.2	62.5		
2	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	3.9	3.9	62.5		
3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	15.6	2.0	500.0		
4	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	15.6		
5	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	15.6	15.6	15.6		
6	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	15.6	15.6	31.2		
7	3.9	3.9	3.9	3.9	1.0	3.9	3.9	3.9	3.9		
8	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0		
9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9		
10	0.5	1.0	0.5	1.0	2.0	0.5	0.5	1.0	3.9		
11	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0		
12	<0.06	<0.06	0.5	<0.06	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
13	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	<0.06	
14	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	2.0		
15	1.0	15.6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0		
16	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0		

【0104】表7~9より、本発明の第4級アンモニウム塩化合物(1)を有効成分とする本発明組成物は、従来の殺菌剤に比べて、各種細菌に対する殺菌効果が非常に優れていることが明らかである。

【0105】実施例2エタノールに、製造例5、8、11、14及び19で得られた本発明の第4級アンモニウム塩化合物をその濃度が500 ppm ($\mu\text{g}/\text{ml}$)となるように溶解した。この溶液に等量の無菌蒸留水を加えて2倍希釈するという段階希釈を10回繰り返し、希釈液とした。一方、表6に記載の供試菌(真菌)7株(N.o. 18~24)をサブロー培地(Sabouraud broth)で10~14日間培養した後、胞子濃度が 10^6 セル/ ml となるように湿潤剤添加無菌水で希釈し、胞子懸濁液とした。次いで、希釈液1mlと胞子懸濁液1mlとを混合し、インキュベーター中にて28℃で7日間培養した。供試菌の増殖の有無は、培養液の濁度で判定し、濁りが生じていない最小濃度を最小発育阻止濃度(MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$)とした。結果を表10に示す。

【0106】比較例2供試化合物として、表5に記載の

No. 1、2及び6の化合物を用いる以外は、実施例2と同様にして真菌に対する最小発育阻止濃度 (M I C、 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を求めた。結果を表10に示す。

【0107】

【表10】

菌	実施例2				比較例2				
	No.	5	8	11	14	19	1	2	6
18	15.6	15.6	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2	156	
19	1.0	2.0	1.0	2.0	1.0	31.2	15.6	10	
20	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	28	2.0	311	
21	2.0	3.9	2.0	3.9	3.9	28	3.9	10	
22	2.0	3.9	1.0	2.0	2.0	67	2.0	39	
23	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	84	2.0	156	
24	3.9	3.9	3.9	3.9	1.0	2.0	1.0	311	

【0108】表10から、本発明組成物が、真菌に対しても、従来の殺菌剤よりも著しく優れた殺菌効果を示すことが明らかである。

【0109】実施例3 製造例5、11及び19の第4級アンモニウム塩化合物を、その濃度が0.2重量% (2000 ppm) となるようにエタノール／水=2/1 (v/v) に溶解した。この溶液1000mlに下記の繊維A～Eを浸漬し、取り出して軽く絞るという操作を3回繰り返し、最後に全重量が125gになるように絞り、60℃で一夜減圧乾燥した。乾燥後の繊維には1g当たり約3～4mgの第4級アンモニウム塩化合物が含まれていた。

A 綿ニット (綿100%ニット)

B 麻 C ポリエステル繊維 D アクリル繊維 E ナイロン繊維
【0110】得られた抗菌処理繊維を水洗及び乾燥し、細菌生育抑制試験に供した。該試験は、JIS-L-0217 (1976), 103に基づいて実施した。即ち、抗菌処理繊維の細片0.20gとブイヨン培地0.2mlとを、30ml容バイヤル瓶に加え、更に供試菌として表6のNo.4及び14の細菌の菌体懸濁液1ml (10⁶セル/ml) を接種し、37℃で18時間静置培養し、静置培養前後の生菌数をコロニー測定し、下記の式によって滅菌率(%)を算出した。

滅菌率(%) = [(培養前の生菌数 - 培養後の生菌数) / 培養前の生菌数] × 100
滅菌率の数値が大きい程、抗菌性能に優れている。結果を表11に示す。

【0111】比較例3供試化合物として、表5に記載のNo.1～3の化合物を用いる以外は、実施例3と同様にして繊維を処理し、細菌生育抑制試験に供し、滅菌率(%)を算出した。結果を表11に示す。

【0112】

【表11】

供試化合物	供試菌No.	繊維				
		A	B	C	D	E
実施例5	4	99.9	99.9	99.9	99.8	99.9
	14	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
実施例11	4	99.9	99.9	99.9	99.8	99.9
	14	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
3 製造例19	4	99.9	99.9	99.7	99.8	99.9
	14	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
比較例	4	10.5	12.0	23.1	27.5	15.0
	14	14.0	56.6	10.0	78.0	34.0
No.2	4	55.0	57.0	77.7	45.0	51.0
	14	87.4	90.0	86.0	59.0	88.0
No.3	4	10.0	10.0	23.0	0.0	0.0
	14	12.7	12.3	10.0	12.2	32.0

【0113】実施例4 製造例5、11及び19の第4級アンモニウム塩化合物を、その濃度が0.2重量% (2000 ppm) となるようにエタノール／水=2/1 (v/v) に溶解した。この溶液1000mlに、秤量20g/m²の和紙を浸漬し、以下実施例3と同様に処理し、抗菌処理紙を製造した。乾燥後の繊維には1g当たり約3mgの第4級アンモニウム塩化合物が含まれていた。得られた抗菌処理紙を細菌生育抑制試験に供した。細菌生育抑制試験は、次のようにして実施した。供試菌としては表6、No.8の大腸菌を用い、これをブイヨン培地で37℃で一夜培養した後、滅菌リン酸緩衝生理食塩水で希釈し、1ml中の菌数が約10⁶セル/mlとなるよう調整し、菌体懸濁液とした。抗菌処理紙を約2cm×約3cmの大きさ (約0.012g) に切り取り、その4枚を4cm立方体の蓋付きプラスチック容器に入れ、菌体懸濁液0.1mlを加え、25℃で振盪培養した。培養開始後、0、0.5、1.0、3.0時間後、抗菌処理紙を1枚ずつ取り出し、界面活性剤 [商品名:ツイーン80、和光純薬(株)製] を0.2重量%含有する滅菌生理食塩水10mlに入れ、菌体を洗い出した。この菌体含有生理食塩水を10倍段階希釈した後、0.1mlを採取して平板培養し、コロニー数をカウントし、残存生菌数 (セル/ml) を求めた。尚、抗菌処理紙を添加しない菌体懸濁液についても、同様の試験を行い、対照とした。結果を表12に示す。

【0114】比較例4供試化合物として、表5に記載のNo.1～3の化合物を用いる以外は、実施例4と同様にして和紙を処理し、細菌生育抑制試験に供し、残存生菌数 (セル/ml) を求めた。結果を表12に示す。表中、「<10」とあるのは、測定限界による生菌数不検出を示す。

【0115】

【表12】

供試化合物	25°C振盪時間 (hr)			
	0	0.5	1.0	3.0
実施例 5	1.0×10^6	<10	<10	<10
実施例 11	1.0×10^6	<10	<10	<10
実施例 19	1.0×10^6	<10	<10	<10
比較 No. 1	1.0×10^6	5.0×10^6	2.9×10^6	<10
比較 No. 2	1.0×10^6	1.4×10^6	<10	<10
比較 No. 3	1.0×10^6	3.1×10^6	1.2×10^6	<10
コントロール	1.0×10^6	1.4×10^6	1.6×10^6	1.7×10^6

【0116】実施例5被験者12名毎に、供試化合物とし実施例5、11又は19の第4級アンモニウム塩化合物を用い、グローブ・ジュース法(変法)に準じて手指消毒試験を実施した。被験者12名の両前腕2/3より先を数秒間水道水で濡らし、非薬用石鹼で30秒、次いで水洗30秒を行った。右手を対照群とし、左手のみを本発明の第4級アンモニウム塩化合物の0.1重量%水溶液で30秒間洗い、2分間送風下に乾燥した。次いで、12名を1群3名の4群に分け、第4級アンモニウム塩化合物の水溶液による左手のみの手洗い後、0、1、3及び6時間毎に、1群ずつ介助者の協力の下に手術用ゴム手袋を被験者の両手に装着し、供試菌(表6のNo.1~4の細菌)の菌体懸濁液25ml(10^4 セル/ml)と界面活性剤(ツイーン80)の1.0重量%水溶液5mlとをそれぞれ両手袋内に注入した。そして、介助者の協力の下、注入した液がこぼれないように両手袋の上から手指をマッサージした後、手袋を外し、手袋内の液を回収した。得られた回収液を、滅菌生理食塩水で10倍段階希釈し、その0.1mlを血液寒天培地に滴下し、コントラージ棒で培地全面に塗布し、37°Cで48時間培養した。培養後のコロニー数/寒天培地(シャーレ1枚)を表13に示す。

【0117】比較例5供試化合物として、表5に記載のNo.1、2及び4の化合物を用いる以外は、実施例5と同様にして手指消毒試験を実施した。結果を表13に示す。表中の数値は、各群3名の平均値である。

【0118】

【表13】

供試化合物	経過時間 (hr)	コロニー数/寒天培地(1枚)	
		右手(対照)	左手
実施例 5	0	>100	3
	1	>100	7
	3	>100	9
	6	>100	12
	0	>100	5
	1	>100	7
実施例 11	3	>100	8
	6	>100	11
	0	>100	4
	1	>100	5
	3	>100	8
	6	>100	9
実施例 19	0	>100	7
	1	>100	50
	3	>100	75
	6	>100	89
	0	>100	6
	1	>100	17
比較 No. 1	3	>100	25
	6	>100	58
	0	>100	5
	1	>100	45
	3	>100	35
	6	>100	97
比較 No. 2	0	>100	5
	1	>100	45
	3	>100	35
	6	>100	97
	0	>100	5
	1	>100	45
比較 No. 4	3	>100	35
	6	>100	97
	0	>100	5
	1	>100	45
	3	>100	35
	6	>100	97

【0119】実施例6循環式冷却水系のモデルプラントで殺菌試験を実施した。該モデルプラントは、保有水量1m³、循環水量4m³/hrであり、その系内にはスライム付着量を測定するための熱交換器(SUS304鋼)が設けられ、循環冷却水の出口温度を50°Cに調節した。更に、モデルプラント系内にバイパスを設け、循環冷却水の送水温度を30°Cに調節した。試験に先立ち、循環冷却水として用いる徳島県吉野川の河川水を2倍に濃縮し、電導度360μS/cm、全硬度135mg/L、塩素イオン濃度23mg/L、硫酸イオン濃度48mg/L、pH7.4の工業用水を得た。これに、更に栄養源として、ポリペプトン及びグルコースをそれぞれ9g/m³になるように添加し、次いで冷却塔から採取したスライム500ml(30分後の沈降容積が500mlで、乾燥重量8g)及び供試化合物として製造例5、11又は19の第4級アンモニウム塩化合物を添加し、1ヶ月間連続運転し、運転開始10日後及び30日後にスライム付着量を調べた。第4級アンモニウム塩化合物無添加の系を対照とした。結果を表14に示す。

【0120】比較例6供試化合物として、表5に記載のNo.1、2及び7の化合物を用いる以外は、実施例6と同様にして循環式冷却水系のモデルプラントで殺菌試験を実施した。結果を表14に示す。

【0121】

【表14】

	供試化合物	添加量 $\mu\text{mol/l}$	スライム付着量 (mg/dm^2)	
			10日後	30日後
実施例5	50	8	9	
実施例11	50	7	8	
実施例19	50	6	7	
比較例No.1	50	20	48	
比較例No.2	50	11	16	
比較例No.7	50	12	39	
コントロール	0	64	150	

【0122】実施例7次のようにしてレジオネラ菌に対する殺菌試験を実施した。まず、N-(2-アセトアミド)-2-アミノエタノールスルホン酸(AVES)10.0gを水950mlに溶解し、これに5規定水酸化カリウム水溶液を加えてpH6.9に調整し、CYE寒天培地(酵母エキス10.0g、活性炭1.5g、L-システィン塩酸塩・1水和物0.4g、ピロリン酸第2鉄0.25g、寒天17.0g、水1000ml)1000ml及び供試化合物として製造例5、11又は19の第4級アンモニウム塩化合物を添加混合し、シャーレに適量を流し込んで固化させ、平板培地を作製した。表6、No.25のレジオネラ菌を35℃で前培養し、滅菌水で希釈して $10^{4\sim 5}$ セル/mlに調整し、菌体懸濁液とした。該菌体懸濁液2mlを30℃で30分間保持した後、平板培地上に加え、コンラージ棒でひろげ、35℃で3日間培養した。培養後の増殖の有無を目視により判定した。結果を表15に示す。

【0123】比較例7供試化合物として、表5に記載のNo.7の化合物を用いる以外は、実施例7と同様にしてレジオネラ菌に対する殺菌試験を実施した。結果を表15に示す。表中、「+」は菌の増殖有り、「-」は増殖なしを示す。

【0124】

【表15】

供試化合物 $\mu\text{g/ml}$	実施例7			比較例7
	製造例5	製造例11	製造例19	No.7
0	+	+	+	+
0.1	+	+	+	+
0.2	+	+	+	+
0.5	+	+	-	+
1	-	-	-	+
2	-	-	-	+
4	-	-	-	+
8	-	-	-	+
16	-	-	-	+
32	-	-	-	+
64	-	-	-	+

【0125】実施例8アクリルエマルジョン塗料99.0gと供試化合物である製造例5、11又は19の第4級アンモニウム塩化合物0.5gとを混合し、試験片(SUS304鋼、50×150mm、厚さ1.5mm)に刷毛塗りした。乾燥後、再度上塗りし、ドラフト中にて

25℃で予備乾燥した。引き続き、試験片を乾燥器に移し、25℃で24時間乾燥した。得られた試験片を水深1mの海水中に浸漬し、1、3、6、9及び12ヶ月後に試験片を引き上げ、付着物を観察した。主な付着物は、アオノリ(*Enteromorpha clathrata*)、ヒラアオノリ(*Enteromorpha compressa*)及びアオアオノリ(*Ulva pertusa*)であった。付着状態を次のように評価した。

◎：付着物なし○：試験片の面積の5%以下に付着△：試験片の面積の50%以上に付着×：試験片の全面に付着尚、供試化合物を添加しない系を対照とし、同様に試験を実施した。結果を表16に示す。

【0126】比較例8供試化合物として、表5に記載のNo.1、2及び8の化合物を用いる以外は、実施例8と同様にして試験を実施した。結果を表16に示す。

【0127】

【表16】

供試化合物	海水浸漬期間				
	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月
実施例5	◎	◎	◎	◎	○
実施例11	◎	◎	◎	◎	○
実施例19	◎	◎	◎	◎	◎
比較例No.1	◎	○	△	△	×
比較例No.2	◎	○	△	△	△
比較例No.8	◎	○	△	△	△
コントロール	×	×	×	×	×

【0128】実施例9重質炭酸カルシウム(水不溶性基体)100重量部に、製造例5又は19の第4級アンモニウム塩化合物1重量部を加えて混合し、重質炭酸カルシウムの表面に第4級アンモニウム塩化合物を被覆し、複合体を製造した。該複合体の平均粒子径は10μmであった。得られた複合体1.0重量部、無水珪酸20重量部、ヒドロキシエチルセルロース1.5重量部、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(60.E.O)8.0重量部、濃グリセリン30重量部、香料1.0重量部及びサシカリンナトリウム0.2重量部を混合し、更に全量が100重量部となるように精製水を加えて混合し、本発明の口腔用剤(練歯磨)を製造した。得られた本発明の口腔用剤について、殺菌性能試験を実施した。まず、供試菌としては表6、No.17の細菌を用い、これをブレインハートインフュージョン液体培地中にて37℃の嫌気条件下に20時間培養した後、遠心分離(7000rpm×10分)して集菌し、得られた菌体を滅菌生理食塩水で懸濁し、菌濃度を 10^7 セル/ml($OD_{560}=0.02$)とし、接触菌液とした。100ml容三角フラスコに本発明の口腔用剤0.3gを入れ、更に滅菌水36mlを加えて充分に分散させた。この三角フラスコを37℃の恒温槽に設置し、接触菌液4mlを加え、120

ストローク／分で3分間振盪した。その後、三角フラスコを恒温槽から取り出し、しばらく静置して上清1mlを採取し、滅菌生理食塩水で10倍段階希釈した。得られた希釈液0.1mlをブレインハートインキュベーション寒天平板上に塗沫し、37℃の嫌気条件下で48時間培養した後、形成されたコロニー数を計測し、生菌数とした。下記の式によって滅菌率(%)を算出した。結果を表17に示す。

滅菌率(%) = [(培養前の生菌数 - 培養後の生菌数) / 培養前の生菌数] × 100
滅菌率90%以上のものを、優れた微生物殺菌能力があると判定した。

【0129】比較例9供試化合物として、表5に記載のNo.1、2又は5の化合物を用いる以外は、実施例9と同様にして試験を実施した。結果を表17に示す。

【0130】

【表17】

	供試化合物	滅菌率(%)
実施例	製造例5	99.9
	製造例19	99.9
比較例	No.1	75.0
	No.2	88.5
	No.5	60.2

【0131】実施例10次の様にして切り花延命試験を実施した。試料としては、ローテローゼ種のバラを用い、これを切り取ってから2日後、葉が試験液面に接触しないように上葉を1つ又は2つ残し、他の葉を取り除き、茎の下端から5~7cmのところから水切りし、水道水で水上げし、試験に供した。試験液は、供試化合物である製造例5、11又は19の第4級アンモニウム塩化合物をその濃度が100ppmになるように水道水に溶解させることにより調製した。この試験液1リットルを7つの無色透明のガラス製花瓶に入れ、それぞれの花瓶にバラ10本ずつを生け、室温22℃、湿度40~50%の雰囲気中に置いて7日間観察し、切り花の状態を次の基準で評価した。結果を表18に示す。

1 莖が硬い 2 莖がやや開き気味 3 外側の花弁が1、2枚開く 4 外側の花弁が3~5枚開く 5 内側の花弁が展開し始める 6 満開状態 7 ろ芯が見える状態 0 しおれた状態対照として、水道水を用いた。

【0132】比較例10供試化合物として、表5に記載のNo.1~3の化合物を用いる以外は、実施例10と同様にして切り花延命試験を実施した。結果を表18に示す。

【0133】

【表18】

供試化合物	1~7日後の切り花の状態						
	1	2	3	4	5	6	7
実施例5	1	2	3	3	4	5	6
実施例11	1	2	3	4	5	5	6
実施例19	1	2	3	3	4	5	6
比較例No.1	1	2	4	5	6	7	0
比較例No.2	1	2	4	5	6	6	7
比較例No.3	1	2	4	6	7	7	0
コントロール	1	4	7	0	0	0	0

【0134】試験例1製造例2、7、9、11及び19の第4級アンモニウム塩化合物、並びに表5に記載のNo.1~3の化合物を供試化合物とし、表6に記載のNo.1、8及び14の3種の菌株に対する、蛋白質存在下での殺菌性能を調べた。まず、実施例1と同様にして調製した菌体懸濁液1mlと供試化合物の希釈液1mlと無菌蒸留水0.5ml又はオートクレーブにて滅菌済みの8%乾燥酵母懸濁液0.5mlとを混合して試験液とし、これを30℃の恒温槽中に浸漬して140ストローク／分で1時間振盪した。その後、試験液の一部を採取してNB培地に添加し、37℃で24時間培養し、培養液の濁度から菌の増殖度合を判定し、最小殺菌濃度(MBC、μg/ml)を求めた。結果を表19に示す。

【0135】

【表19】

供試化合物	乾燥酵母含量 (%)	供試菌		
		No.1	No.8	No.14
製造例2	0	15.6	2.0	1.0
	2	15.6	2.0	1.0
製造例7	0	15.6	2.0	1.0
	2	15.6	2.0	1.0
製造例9	0	31.2	2.0	1.0
	2	31.2	2.0	1.0
製造例11	0	31.2	2.0	1.0
	2	31.2	2.0	1.0
製造例19	0	31.2	2.0	1.0
	2	31.2	2.0	1.0
No.1	0	62.5	31.2	1.0
	2	250.0	125.0	1.0
No.2	0	31.2	31.2	15.6
	2	31.2	31.2	15.6
No.3	0	31.2	62.5	1.0
	2	250.0	250.0	1.0

【0136】表19から、本発明組成物の有効成分である第4級アンモニウム塩化合物は、蛋白質の存在下でも殺菌能力が低下しないことが明らかである。

【0137】試験例2殺菌剤として製造例2、7、9、11及び19の第4級アンモニウム塩化合物、並びに表

5に記載のNo. 1～3の比較化合物を用い、表6のNo. 8の大腸菌に対するpH 4.5、7.0及び8.5での殺菌力への影響を調べた。先ず、リン酸緩衝液でpH 4.5 (M/15, KH₂PO₄, 10.0ml)、pH 7.0 (M/15, KH₂PO₄, 4.0ml+M/15, Na₂HPO₄, 6.0ml) 及びpH 8.5 (M/15, KH₂PO₄, 0.2ml+M/15, Na₂HPO₄, 9.8ml) を調製し、実施例1に準じて37℃で10分間殺菌試験を行った後、NB培地中に接種し、37℃で24時間培養し、増殖の有無でMBC (μg/ml) を判定した。結果を表20に示す。

【0138】

【表20】

供試化合物	pH		
	4.5	7.0	8.5
製造例2	2.0	2.0	2.0
製造例7	2.0	2.0	2.0
製造例9	2.0	2.0	2.0
製造例11	2.0	2.0	2.0
製造例19	2.0	2.0	2.0
No. 1	31.2	31.2	
No. 2	15.6	15.6	
No. 3	500.0	100.0	45.0

【0139】試験例3殺菌剤使用後、自然環境でどの程度分解を受けるかを調べるために、製造例2、7、9、11及び19の第4級アンモニウム塩化合物、並びに表5に記載のNo. 1～3の比較化合物を用い、pH 8.0 の水中で虐待後、表6、No. 8の大腸菌に対する殺菌力を示した。即ち、殺菌力が低下すると、殺菌剤の分解が進んでいるものと考えられる。試験方法としては、pH 8.0 (M/15, KH₂PO₄, 5.0ml+M/15, Na₂HPO₄, 95.0ml) 100mlを調製し、上記殺菌剤をそれぞれ1.0g ずつ加え、各1重量%濃度とし、25℃で200時間搅拌(虐待)した。その後、殺菌剤をろ取し、真空乾燥し、実施例1に準じて殺菌試験を行い、MIC (μg/ml) を求めた。結果を表21に示す。

【0140】

【表21】

供試化合物	虐待前	虐待後
製造例2	2.0	>500
製造例7	2.0	>500
製造例9	2.0	>500
製造例11	2.0	>500
製造例19	2.0	>500
No. 1	31.2	31.2
No. 2	15.6	15.6
No. 3	62.5	62.5

【0141】

【発明の効果】本発明によれば、優れた抗菌性を有し、低pH領域でも強い殺菌力を示し、細菌だけでなくカビ類にも極めて有効であり、蛋白質によって失活することのない抗菌性組成物を得ることができる。また本発明によれば、ある程度の期間が経れば自然に分解して、環境汚染を引き起こすことのない抗菌性組成物を得ることができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)